Disorders of Purine Catabolism

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته .. بِسۡمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحۡمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

اتكلمنا عن ال biosynthesis and catabolism of purine nucleotides، هنشوف ال complications اللي ممكن تحصل نتيجة ال abnormalities في ال metabolism.

طبعا تكسير ال nucleic acids هو المصدر الرئيسي لل purine nucleotides، ودي نشيل منها ال phosphate تعمل purine nucleosides ولما نشيل منها ال pentose تعمل purines ودي مصيرها في الآخر uric acid.

ما ننساش إن ال nucleosides دي ممكن نعيد استعمالهم ونبني بيهم تاني nucleic acids بس لازم نحولهم الأول ل nucleosides triphosphate.

كمان ال nucleosides أو ال purines نفسهم ممكن أرجعهم تاني nucleotides بال **salvage system**، ولو ما عملناش كده ال purines هتتكسر إلى uric acid.

فمصدر ال purine nucleotides حاجة من اتنين: **de novo synthesis** أو **salvage system**.

لو ال **salvage system** ده اتلغى، وأهم enzyme فيه **Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transferase** (**HGPRT**) ده inactive، يحصل إيه؟ مش هرجع ال purine back to purine nucleotides وده يؤدي لزيادة ال uric acid لعدة أسباب:

1. السبب المبدئي إن ال purines دي لو ما رجعتهاش تاني هتتكسر وتديني uric acid.
2. إن ال PRPP هيزيد، ليه؟ لأن جزء كبير منه بيستعمل for salvage. فلو ماستعملتوش for salvage يبقى على طول هيزود نشاط ال **Amidotransferase** ويعمل de novo synthesis of purine nucleotides وفي الآخر لازم يزود ال uric acid formation.
3. لو ماعملناش purine nucleotides من ال purines بال salvage system، يبقى ال nucleotides هتقل. وبالتالي *ال inhibitory effect بتاعها* على ال **PRPP synthetase** وال **Amidotransferase** يقل وده هيزود نشاط ال de novo system.

وبكده ممكن ننتقل إلى الكلام عن ال gout...

ال **Gout** ده syndrome يعني مجموعة من الأعراض له عدة مسببات. إنما إيه السبب الرئيسي؟ زيادة ال uric acid في الدم "Hyperuricemia".

بأكد هنا إن ال Hyperuricemia لا تساوي Gout، ال Hyperuricemia تؤدي إلى Gout.

<u>إنما ال Gout عبارة عن أعراض تشمل:</u>

Precipitation of sodium monourate في ال joints وال skin وال urinary tract:

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

- في ال joints تعمل Arthritis، التهاب في المفاصل. وعادة -مش دايما- بداية ال gout بتبقى في ال metatarsophalangeal joint of the big toe.
- Under the skin ويعمل hard nodules اسمهم Gouty Tophi/Urate -مفردها tophus-.
- في ال renal tract يعمل renal stones *لأنه poorly soluble في ال urine acid وعادة ال urine بيبقى acidic.*

إيه أسباب ال Hyperuricemia؟

ال Hyperuricemia هنقسمها نوعين: renal & metabolic.

إمتى نسميها metabolic؟ لو كان فيه زيادة في ال production of uric acid.

وإمتى نسميها renal؟ لو ال renal excretion of uric acid أقل من الطبيعي.

وفيه بقى نوع تالت عبارة عن خليط من الاتنين.

Metabolic Gout

بنقسمه إلى Primary & Secondary.

Primary:

- بيبقى العيب فيه **زيادة نشاط ال enzymes** اللي بتبني purine nucleotides اللي هم: PRPP Synthetase أو Glutamine:PRPP Amidotransferase. *وزيادة ال activity بتاعتهم بيبقى نتيجة يا إما زيادة ال Vmax أو نقص ال Km أو failure to be inhibited by the purine nucleotides.*
- أو بقى فيه **نقص في ال salvage pathway** وده لسه شارحينه من شوية. وده ممكن يبقى partial أو complete، ال complete مشهور أوي اسمه Lesch-Nyhan Syndrome، وال partial اسمه Kelley-Seegmiller syndrome.

Secondary:

- بيبقى فيه **rapid cell turnover** زي في ال Hemolytic Anemia، Polycythemia، Leukemia، Lymphoma، Psoriasis، Chemotherapy.
- أو فيه زيادة في ال **breakdown of ATP** زي في حالة ال severe exercise، myocardial infarction، Mc Ardle Syndrome "وده فيه عيب في ال Glycogen Phosphorylase".
- وممكن يكون **dietary** بإني آكل حاجات فيها nuclei acids.

Renal Gout

بيبقى العيب في ال kidney وده ممكن نقسمها نوعين Primary & Secondary.

ال primary ده inherited defect، ال kidney فيها عيب مابتنزلش uric acid بسهولة.

*خدوا بالكو يا ولاد ال primary مافيهوش renal disease، ال kidney طبيعية جدا وتؤدي ال function بتاعها quite normally وألاقي مثلا ال **blood urea and creatinine are normal**. فده بيبقى العيب الوحيد في ال kidney.*

ال secondary نتيجة renal disease عامل renal failure فمش هقدر أعمل excretion لا لل uric acid ولا لغيره. فلازم طبعا ال ***urea and creatinine level** عالي*.

Mixed Metabolic and Renal Gout

وده درسنا قبل كده جزء منه .. أسبابه:

- Von Gierke's disease: نقص ال Glucose 6-Phosphatase.
- Hereditary Fructose Intolerance: نقص ال Aldolase B.
- Ingestion of Alcohol.

ليه يا ترى؟

لسببين رئيسيين:

الأول hypoglycemia:

- لو ماعنديش Glucose 6-Phosphatase يبقى مش هقدر أكسر ال glycogen وأطلع منه glucose.
- ال Aldolase B deficiency يعمل نفس الشيء.

طب وإيه المشكلة في ال hypoglycemia؟

إنها تؤدي لزيادة ال breakdown of ATP، ماعنديش energy كفاية تطلع من ال glucose فهضطر أكسر ال ATP فيزيد ال de novo synthesis عشان أعوض ال ATP اللي اتكسر.

التاني lactic acidosis:

المشكلة إن عموما ال metabolic acidosis يؤدي إلى Hyperuricemia، ليه؟ لأنه بيحصل competition بين ال uric acid وال acids الزيادة اللي اتكونت دي على ال excretion في ال kidney، فال uric acid يظل في الدم.

بالإضافة بقى في حالة ال Glucose 6-Phosphatase بالذات، لما يزيد ال glucose 6-phosphate ومايلاقيش سكة يمشي فيها يزيد ال HMP Pathway فهيزيد ال PRPP وبالتالي يزيد ال de novo.

هنقول بقى كلمة صغيرة عن ال **Lesch-Nyhan Syndrome** اللي هو فيه complete deficiency of **HGPRT**، هو X-linked recessive disease وبالتالي affects male children أكتر من ال female. ليه بقول children؟ لأن فيه نقص في ال enzyme وده موجود منذ الولادة. وبالتالي ال salvage هيقل ويزيد ال production of uric acid. هنا ال uric acid بيوصل ل very high levels بيعدي ال **10 mg** وال normal قلنا **3-7 mg**.

وكمان بيبقى فيه neurological manifestations بالذات self-mutilation characterized by يعني تشويه، الطفل بيشوه نفسه، بيعضعض شفايفه؛ صوابعه بحيث يعورهم. إشمعني؟ *لأن نقص ال salvage of guanine هينقص ال GTP بالذات أكتر من ال other nucleotides وال GTP مهم جدا عشان ال G-* ***proteins*** *تشتغل وكمان ال BH_4 بيتعمل من ال GTP وال* ***BH_4*** *مهم جدا لبناء some neurotransmitters من ال tryptophan, phenylalanine and tyrosine، فلما ال NT دي تقل يحصل neurological manifestations.*

لو فيه partial deficiency؛ Kelley-Seegmiller syndrome هيحصل شيء مماثل، هو بردو X-linked recessive لأن ال gene هو هو. ال Hyperuricemia بتبقى less marked ومفيش self-mutilation.

إيه هو ال treatment of gout؟

- أول حاجة **diet control** بإننا نقلل ال nucleic acid intake في ال meat وال organ meat ودول مصادر مهمة للبروتين، فنعوضهم إزاي؟ بال milk and its products، والبيض بالأخص بياض البيض ولكنه فيه cholesterol فلازم مانكترش منه، ومصادر نباتية زي ال legumes and cereals.
- **Anti-inflammatory Drugs:** ودول لازم نستعملهم طبعا لأن مايكفيش إن إحنا نوطي ال uric acid، ليه؟ *لأنه على ما توطية ال uric acid تجيب نتيجة هتاخد وقت طويل.*
- أدوية تساعد على إخراج ال uric acid "**Uricosuric Drugs**": تشمل ال salicylates وده اللي هو ال aspirin بس هنا لازم نستعمل high dose أكتر من **2g/day**، لو استعملت أقل من كده بالعكس ممكن ال uric acid يزيد.

**وعموما ال salicylates إحنا قللنا جدا من استعمالها في الفترة الأخيرة لأنها بيؤدي في كثير من الأحيان إلى peptic ulcer. إلا بقى عشان الناس ال cardiac بندي small dose of aspirin ك anti-platelet مش ك anti-inflammatory.*

وعلى أي حال مش هنستعمله، هنستعمل **Probenecid** or **Sulfinpyrazone**: ودول مش بيعملوا مشاكل ال salicylate، وبنستعملهم بالذات في حالات ال renal gout.

ومادام هندي Uricosuric drugs لازم نعمل alkalinization of urine عشان في الحالة دي ال uric acid هيزيد في ال urine وإحنا عارفين إنه poorly soluble في ال acid medium، فلازم نعمل alkalinization، إزاي؟ ندي alkali زي sodium bicarbonate أو sodium citrate، وبكده ال uric acid مايترسبش.

- **Allopurinol**: سمعنا عنه قبل كده وقلنا شبيه بال hypoxanthine وجزئيا بيشتغل بإنه يعمل competitive inhibition ل **Xanthine Oxidase** اللي بيحول ال hypoxanthine ل xanthine ثم uric acid، وجزئيا بإنه بيمسك في ال PRPP وبالتالي يقلل ال de novo لأن خدوا بالكو ال Allopurinol ده purine بيمسك في ال PRPP وممكن كمان يتعمله salvage.

وكده خلصنا الكلام عن ال Gout.

Hypouricemia

بنقسم أسبابها ل Metabolic & Renal.

Metabolic

العيب في إنتاج ال uric acid.

ده بسبب: "2&3 are much more serious"

1. **Xanthine Oxidase Deficiency:** هيؤدي إلى xanthine stones لأن بدل ما ينزل uric acid هينزل xanthine واللي بردو ممكن يترسب في ال renal tract، وده حله alkalinization of urine بس، مايلزمش غير كده.
2. **Adenosine Deaminase (ADA) Deficiency:** بالإضافة إلى إنه بيعمل adenosinuria "ال adenosine and deoxyadenosine الاتنين هيزيدوا في الدم وينزلوا في ال urine"، هيزيد كمان ال dATP في الخلايا. وده inhibitor لل **Nucleotide Reductase** اللي بيعمل deoxyribonucleotides، فبالتالي هيقل إنتاجهم. صحيح ال dATP زاد إنما باقي ال nucleotides ناقصين. وبالتالي هيقل ال DNA synthesis وده يؤدي لنقص في سرعة تكاثر الخلايا بالأخص ال B & T-cells. وده يعمل Severe Combined Immunodeficiency (SCID)، ليه combined؟ لأن فيه نقص في ال humoral and cellular immunity.
3. **Purine Nucleoside Phosphorylase (PNP) Deficiency:** وده يعمل inosinuria و guanosinuria وهنا هيزيد ال dGTP وده weaker inhibitor لل **Nucleotide Reductase**، يبقى هتقل ال nucleotides بس بنسبة أقل من حالات نقص ال ADA. وبالتالي هيقل ال DNA synthesis بس بردو أقل من حالات نقص ال ADA وبكده هيبقى فيه بس T-cell dysfunction.

دول اللي ممكن ينقصوا، نظريا نقص ال Guanase يعمل كده ولكن ده مابيحصلش.

4. **Folic acid Deficiency:** ليه؟ لأنه مهم عشان ال purine synthesis ل carbons 2 & 8.
5. **Molybdenum cofactor deficiency:** ومش مهم نعرفه.

Renal

Primary: ممكن بردو يكون solitary defect، العيب الوحيد إني بخرج uric acid بسرعة عالية.

أو secondary زي في:

- Fanconi Syndrome
- Wilson's Disease
- Cystinosis
- Heavy metal poisoning

Pyrimidine Nucleotide Metabolism

ال pyrimidine nucleotides لها بردو de novo system و salvage system.

وال salvage system هنا أقل بكتير في الأهمية من ال de novo system، ليه؟ *لأن إحنا عندنا كل ال tissues ممكن تبني* pyrimidine nucleotides، لكن في حالة ال purine nucleotides مش كل ال tissues بتعرف تبنيها de novo، اللي هم nervous system, polymorphonuclear leukocytes & red cell precursors.

نبص على ال pyrimidine ring ونشوف جاية منين:

- **N1, C4,5,6:** Aspartic acid
- **N3:** Glutamine
- **C2:** CO_2

في الواقع ال CO_2 بياخد ammonia من ال glutamine الأول ويعمل Carbamoyl Phosphate وبعدين نستعملهم مع ال aspartate لبناء ال pyrimidine ring.

كل ال enzymes موجودين في ال cytosol ما عدا واحد dehydrogenase اللي موجود على ال outer surface of inner mitochondrial membrane.

نبدأ بال reaction الأولاني..

ال **CO_2** مع ال **amino group** مع **phosphate** من ATP -ويتبقى ADP- نعمل **Carbamoyl Phosphate** وال glutamine يتبقى منه glutamate وده محتاج **Carbamoyl Phosphate Synthetase II** (**CPS II**) و ATP اللي بيتحول ل ADP + Pi "CPS I كنا بنستعمله لبناء ال urea".

ال **carbamoyl phosphate** مع **aspartate** بال **Aspartate Trancarbamoylase** هنشيل ال phosphate وال carbamoyl radicle تشبك مع ال aspartate ويعملوا **N-Carbamoyl Aspartate**.

بعد كده هنشيل H_2O بين ال carboxyl group وال amino group بال **Dihydro-orotase** ونقفل ال ring ويتكون cyclic compound اسمه **dihydro-orotic acid**. "*والمركب ده شبه ال uracil ما عدا إنه مافيهوش double bond يعني فيه 2H وكمان فيه carboxyl group زيادة*".

بعد كده ييجي ال **Dihydro-orotate Dehydrogenase** ونشيل ال Hydrogen على NAD^+ يتحول ل $NADH,H^+$ ويعمل **orotic acid** وده ال enzyme الوحيد اللي موجود على ال outer surface of the inner mitochondrial membrane. "*ال Orotic acid عبارة عن uracil وفيه carboxyl group زيادة*".

وبعدين ال **orotic acid** قبل ما نشيل منه ال carboxyl group عشان نعمل uracil، هنشبك فيه ribose and phosphate اللي بييجوا من PRPP وال C1′ of ribose يشبك مع N1 of orotate والناتج يبقى

Orotate اسمه enzyme وال **Orotidine Monophosphate** (**OMP**) اسمه nucleotide **Phosphoribosyl Transferase** (**OPRT**) "Phosphoribosylation".

بعد كده نشيل CO_2 ويتحول ل **Uridine Monophosphate** (**UMP**) ب **OMP Decarboxylase**.

ال **OPRP** وال **OMP Decarboxylase** الاتنين مع بعض ممكن نسميهم **UMP Synthase**.

فيه لسه other nucleotides ماعملناهاش..

<u>نعمل إيه بال UMP؟</u>

بال **kinases** نحوله ل **UDP** ثم **UTP** وممكن نستعمل ال UTP لبناء ال RNA.

ال **UTP** ناخدله **amino** من Glutamine وأعمل **CTP** بال **CTP Synthetase** وده محتاج ATP.

<u>**يبقى كيف يشارك ال glutamine في بناء ال pyrimidines؟؟**</u>

- أولا N3 of pyrimidine ring.
- ثانيا amino group of cytosine.

عايزين كمان نعمل Thymine.

قبل ما نعمله لازم نعمل deoxyribo derivative من ال **UDP** بال **Ribonucleotide Reductase** ويتحول ل **dUDP**. وبعدين لازم نشيل phosphate ويتبقى **dUMP** لأن ده اللي هيقبل ال methyl group من ال methylene tetrahydrofolate (CH_2=THF) ويعمل **dTMP**. وال enzyme هنا اسمه **Thymidylate Synthase**.

ونلاحظ هنا إن ال methylene tetrahydrofolate (CH_2=THF) بيتحول ل dihydrofolate (DHF) لأن ال methylene group لما بشيلها مابحطش مكانها حاجة، لو كنت بحط hydrogen كان زمانه فضل THF. *طب ال methylene group (CH_2) إزاي اتحولت ل methyl (CH_3)؟؟ إن اللي بحط عليها ال CH_3 دي كان فيها hydrogen "كانت CH في الأصل واللي بتبقى C وال H بتاعتها تروح لل CH_2 وتحولها ل CH_3".*

ودي نقطة مهمة جدا، ليه؟ لأن ال DHF عشان أعيد استعماله لازم تاني أرجعه THF ب enzyme اسمه **Dihydrofolate Reductase**. وال enzyme ده can be inhibited by **methotrexate**. فكده ال methotrexate بيمنع بناء ال dTMP وكمان ال purine ring اللي بيحتاج THF عشان C2,8. *وبالرغم من إني أثناء بناء ال purine ring مش بحول THF ل DHF -فبالتالي ممكن أعيد استعماله زي ما أنا عايز- إلا إن ال methotrexate بيخليه trapped في صورة DHF.*

وكفاية علينا كده النهارده .. نكمل المرة الجاية إن شاء الله